Lane Medical Libr

Aus dem
Pharmakologischen Institut der Universität Halle-Wittenberg.
Direktor: Professor Dr. Kochmann.

Versuche über die Kombination von Novokain und Kalium-Sulfat in gepufferten Lösungen am motorischen Nerven.

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Vereinigten Friedrichs-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von
HANNS GLÜCKS
Zahnarzt aus M.-Gladbach.

HALLE-SAALE 1933

DISSERTATIONSVERLAG G. H. NOLTE DÜSSELDORF

Referent: Prof. Dr. M. Kochmann.
Korreferent: Prof. Dr. H. Heinroth.

MEINEN ELTERN IN DANKBARKEIT!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153306_0017

Experimentelle Untersuchungen von Kochmann und Zorn ergaben, daß durch Kombination gewisser Lokalanaesthetica mit dem gleichfalls anaesthesierenden Kaliumsulfat eine Potenzierung, d. h. eine Verstärkung der anaesthesierenden Wirkung über das arithmetische Mittel hinaus eintritt.

Kurze Zeit später stellten Kochmann und Hoffmann Versuche mit diesen Kombinationen auch am Menschen an. Sie wiesen in ihren Quaddelversuchen nach, daß die anaesthesierende Wirkung des Novokains durch Zusatz von Kaliumsulfat sich wesentlich erhöht. Um eine brauchbare Anaesthesie zu erzielen, zeigten sie, daß für die Infiltrationsanaesthesie statt der bisher üblichen 1% Novokain-Lösungen sie nach Zusatz von Kaliumsulfat nur ¼%, ja sogar nur 1/10% Lösung dieses Anaestheticums benötigten.

Diese Ergebnisse wurden dann vielfach bestätigt, so von Hirsch, Braun, Gebb und Rhode u. a.

Späterhin konnten Kochmann und Gros in gemeinsamen Versuchen am motorischen Froschnerven (nervus ischiadicus) nachweisen, daß bei zeitlicher Begrenzung der Versuchsdauer eine Wirkungsverstärkung über das arithmetische Mittel zustande kommt (Zeitpotenzierung). Die Versuche umfaßten jedoch nur die Mischung von Novokain und Kaliumsulfat in gleichem Verhältnis.

Kochmann und Gries haben nun in jüngerer Zeit Versuche nach dem Loewe'schen Schema, was ich noch später erläutern werde, gemacht. Mit Hilfe dieses Schemas können die gesamten Mischungsmöglichkeiten der Paarlinge erfaßt werden. Sie prüften die Mischungen von Novokain und Kaliumsulfat einmal bei Ausschaltung der Zeit als Versuchsfaktor, also nach einer zeitlosen Methode, und dann bei zeitlicher Begrenzung der Versuchsdauer. Sie konnten nachweisen, daß auch bei zeitloser Methode eine Wirkungsverstärkung über das arithmetische Mittel vorhanden ist, daß also nicht nur eine Zeit-, sondern auch eine Konzentrationspotenzierung möglich ist.

Die Toxizität dagegen, gemessen an der letalen Dosis von Novokain und Kaliumsulfat, wird deutlich vermindert.

Es besteht hier also ein Antagonismus, der sich nach Loewe zum absoluten Antagonismus erhebt, indem die letale Dosis dieses Novokains wie auch des Kaliumsulfates durch den anderen Partner entgiftet werden kann. Kurzum: die anaesthetische Kraft der Kombination erhöht sich, die Toxizität nimmt aber ab.

Gros hat bei seinen Versuchen über Novokain festgestellt, daß durch Zusatz von Natriumbikarbonat und sekundärem Natrium-

phosphat eine Verstärkung der anaesthetischen Eigenschaft eintrete. Das Ergebnis bezw. den Grund hierfür führt er darauf zurück, daß durch die Gegenwart eines Ueberschusses des entsprechenden Natrium-Salzes die Konzentration der freien anaesthetischen Base wesentlich vergrößert wird. Diese Ansicht von Gros erweist sich als richtig, wie ich weiter unten noch zeigen werde.

Auch Fischer ließ Versuche anstellen, um durch Alkali die anaesthetische Kraft des Novokains zu erhöhen. Er setzte den Lösungen sekundäres, also alkalisches Phosphat zu.

Im Gegensatz zu den Untersuchungen von Gries, der Novokain und Kaliumsulfat in bikarbonatfreier Ringerlösung löste, stellte Herr Professor Kochmann mir die Aufgabe, dieselben Versuche auszuführen, aber Novokain und Kaliumsulfat in einer Mischung von primärem und sekundärem Natriumphosphat zu verwenden, die als Pufferlösung die Wasserstoffionenkonzentration auf derselben Höhe erhält. Die Gefahr einer Beeinflussung der Mischungen durch den Puffer brauchte man nicht zu beachten, da Kochmann und Lyding schon früher weder eine Vergrößerung noch eine Verkleinerung der Grenzkonzentrationen der Lokalanaesthesie in Pufferlösungen hatten feststellen können.

Als Versuchsobjekt nahmen wir den nerv. ischiadicus der rana temporaria.

Für unsere Versuche wählten wir das Natrium-Phosphatgemisch 8,6 : 1,4 (sekundär : primär) für p_H = 7,0 und das Gemisch 9,4 : 0,6 für p_H = 7,7.

Zur Herstellung der froschisotonischen Lösung der Gemische bediente ich mich der Ergebnisse der Haemolyse-Versuche nach Hilmer. Sie hatten ergeben, daß ein m/15 Phosphat-Gemisch, obwohl in verschiedenen Verhältnissen zusammengesetzt, aber im Verhältnis 7 : 2 mit aqu. dest. verdünnt, ebenso wie eine 0,6% Kochsalzlösung gerade keine Haemolyse mehr hervorrief.

Als minimale anaesthetische Dosis innerhalb von 12 Stunden wurde für Novokain von Gries 0,075% und von Hilmer 0,1 % gefunden.

Meine Vorversuche in Pufferlösung ergaben für p_H = 7,0 eine Grenzkonzentration von 0,08% und für p_H = 7,7 eine Grenzkonzentration von 0,06%. Spielt in diesem Fall die Pufferlösung eine bedeutende Rolle für den Unterschied der Ergebnisse, so ist es jedoch nicht minder wichtig festzustellen, daß unsere Versuche im Winter in einem Raume getätigt wurden, wo die Temperatur stets auf 12° C konstant gehalten werden konnte. Eine Gleichheit der Temperaturen ist deshalb bedeutungsvoll, weil eine Verschiedenheit der Temperatur die Reaktionsgeschwindigkeit beeinflussen kann.

Sehr günstig erwies sich bei den Indikatorversuchen, die Pufferlösung mit Ringerlösung 8 : 2 zu vermischen. Die Lösungen konnten dadurch genau auf p_H = 7,0 und p_H = 7,7 eingestellt werden. Der verwendete Indikator war eine Stammlösung von p- bezw. m-Nitrophenol der Vereinigten Fabriken für Laboratoriumsbedarf, Berlin.

Die minimale anaesthesierende Konzentration des Kalium-Sulfates war von Gries nach 12 Stunden auf 0,125% festgestellt worden. Zu dem gleichen Ergebnis gelangten wir mit unseren Versuchen sowohl für p_H = 7,0 wie p_H = 7,7.

Die Hauptversuche waren nun die Kombinierung von Novokain und Kalium-Sulfat in den besagten Pufferlösungen. Auch wir bedienten uns zur graphischen Darstellung der Versuche des Loewe-schen Schemas.

In ein zweiachsiges Koordinatensystem wurden auf der Abszisse die verschiedenen Konzentrationen des Kaliumsulfates und auf der Ordinate die des Novokains bis zur Grenzkonzentration, also bis zur minimalen anaesthesierenden Konzentration, abgetragen. Die Endpunkte werden durch ein Gerade verbunden, die Loewe als die additive Linie bezeichnet. Jeder Punkt auf ihr bezeichnet die Konzentration der beiden Anaesthetica, die sich zu 100 ergänzen. Tritt nun bei einer zeitlosen Methode, also nach 12 Stunden, eine Anaesthesie ein bei Konzentrationen, die unterhalb der additiven Linie liegen, so bezeichnet man das als positiven Synergismus, es ist Potenzierung vorhanden; oder es besteht nach Kochmann eine Konzentrationspotenzierung.

Tritt dagegen erst eine Anaesthesie ein bei Konzentrationen, die oberhalb dieser Linie liegen, so spricht man von einem Antagonismus. Die Verbindung aller dieser Punkte bezeichnet Loewe als Isobole.

Der weitere Vorteil des Loewe'schen Schemas ist sodann das völlige Erfassen aller Mischungsverhältnisse. Wir bedienten uns bei beiden Versuchsreihen je eines verschiedener Mischungsverhältnisse. Loewe bezeichnet sie in seinem Schema als Mischungsstrahlen und läßt sie ausgehen vom Koordinatenanfangspunkt.

Isobolen der Anaesthesie bewirkenden Kombinationen.

I. Novokain und Kalium-Sulfat p_H = 7,0
II. Novokain und Kalium-Sulfat p_H = 7,7.

Aus folgenden Tabellen und Kurven ergibt sich nun, wie die Versuche im Einzelnen verliefen.

In der Tabelle I sind die Ergebnisse der Kombinationen von Novokain und Kalium-Sulfat für p_H = 7,0 und in der Tabelle II die Ergebnisse von Novokain und Kalium-Sulfat für p_H = 7,7 dargelegt.

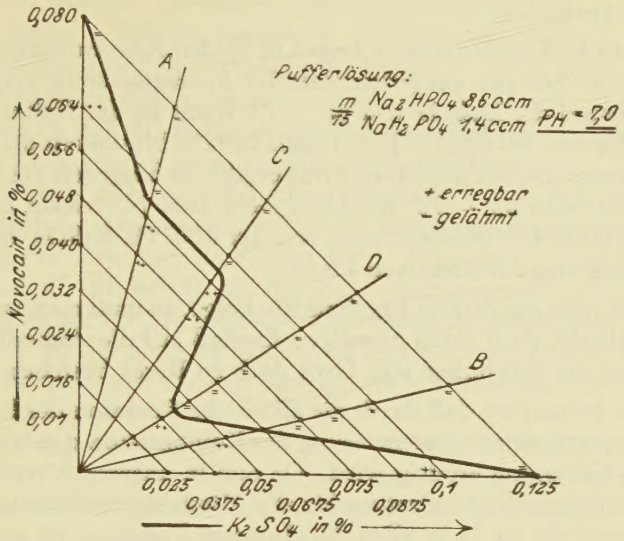
Tabelle I.

Mischungsstrahl	Novoc. %	K_2SO_4 %	gelähmt	erregbar
A	0,064	0,025	—	
	0,051	0,020	—	
	0,045	0,018		+
	0,038	0,015		+
B	0,016	0,1	—	
	0,01	0,0675	—	
	0,009	0,05	—	
	0,0066	0,04		+
C	0,048	0,05	—	
	0,038	0,04	—	
	0,034	0,035		+
	0,029	0,03		+
D	0,032	0,075	—	
	0,016	0,0375	—	
	0,013	0,03	—	
	0,010	0,023		+

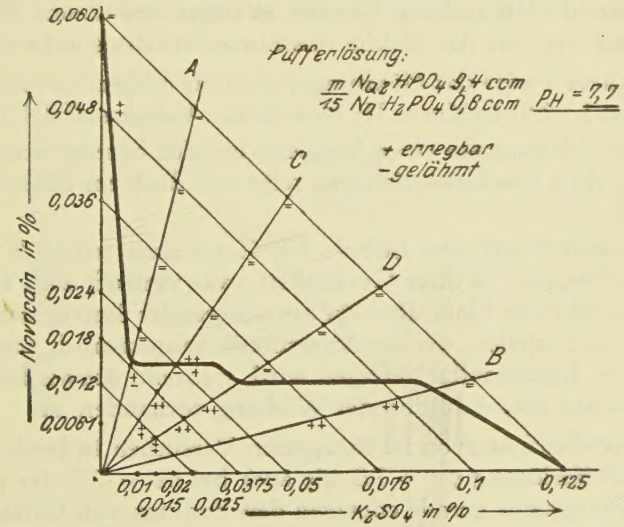
Tabelle II.

Mischungsstrahl	Novoc. %	K_2SO_4 %	gelähmt	erregbar
A	0,048	0,025	—	
	0,038	0,02	—	
	0,020	0,01	—	
	0,015	0,008		+
B	0,012	0,1	—	
	0,0086	0,08		+
	0,0061	0,04		+
C	0,036	0,05	—	
	0,022	0,03	—	
	0,015	0,02		+
	0,011	0,015		+
D	0,024	0,075	—	
	0,020	0,06	—	
	0,015	0,045	—	
	0,01	0,03		+

Die Werte dieser beiden Tabellen in das Loewe'sche Schema übertragen, ergeben die folgenden Kurven:



Kurve I. Kombination von Novokain und Kaliumsulfat.



Kurve II. Kombination von Novokain und Kaliumsulfat.

Lasse ich nunmehr eine Erklärung der Ergebnisse von Tabellen und Kurven folgen, so wäre hierzu folgendes zu sagen:

Die Verbindung der minimalen anaesthetischen Dosen stellt die additive Linie dar.

Sämtliche Kombinationen liegen in beiden Kurven unterhalb dieser Linie, so daß also ein potenzierender Synergismus zu verzeichnen ist. Während die Isobole von p_H = 7,0 leicht zu der Kalium-Sulfat-Seite neigt und bei 0,025% K_2SO_4 und 0,012% Novokain die stärkste Abweichung von der additiven Linie ergibt, ist hingegen die Neigung der Isobole von p_H = 7,7 erheblich mehr zum Novokain und zeigt zwar bei 0,015% Novokain, aber erst bei 0,0075% K_2SO_4 die größte Entfernung von der additiven Linie.

Zieht man aus diesem Ergebnis die Folge, so muß man sagen, daß die Alkalizität doch einen günstigen Einfluß auf die Anaesthesie bewirkt und die Ergebnisse von Gros doch zu Recht bestehen.

Gros behauptet, daß durch die alkalische Reaktion der benutzten Lösungen eine weitere Potenzierung der Kombination des Novokains mit dem Kaliumion erreicht wird. Da nun in unseren Versuchen die Wasserstoffionenkonzentration für alle Mischungsverhältnisse gleich ist, die p_H-Zahl ist ja in allen Mischungen konstant, so ergibt sich deutlich, daß in diesem Falle die Alkalizität zur weiteren Potenzierung beiträgt.

Nach Loewe erhält man bei Verbindung des Nullpunktes mit dem Gipfelpunkt der ausgebuchteten Isobole den optimalen Mischungsstrahl. Mit anderen Worten, es liegen auf diesem Strahl alle Kombinationen, die das gleiche Mischungsverhältnis aufweisen.

In Kurve I wäre das Mischungsverhältnis mithin Novokain : Kaliumsulfat 1 : 2,5; In Kurve II: Novokain : Kaliumsulfat 1,5 : 1.

Wenn ich nunmehr einen Vergleich mit den bereits veröffentlichten Versuchen von Gries ziehe, so zeigt sich doch ein deutlicher Unterschied.

Zunächst besitzt die Isobole bei Gries einen ziemlich unregelmäßigen Verlauf. In ihrer Gesamtheit zwar verläuft auch sie unterhalb der additiven Linie, aber ein potenzierender Synergismus ist bei ihr dort festzustellen, wo die Anaesthesie hauptsächlich vom Novokain bezw. Kaliumsulfat getragen wird, während dazwischen gewissermaßen nur eine Addition der Wirkung vorhanden ist.

Abweichend hiervon ist in unseren Versuchen in beiden Fällen, bei der Pufferlösung p_H = 7,0 wie auch bei p_H = 7,7, der potenzierende Synergismus gerade entgegen den Punkten von Gries vorhanden. Beide Kurven zeigen eine verhältnismäßig gleiche Ausbuchtung, und sie ist nur einmalig.

Das günstigste Mischungsverhältnis ist bei Gries einmal

Novokain : Kaliumsulfat = 5,5 : 1

und dann Novokain : Kaliumsulfat = 1 : 8,

während in unseren Versuchen, wie schon erwähnt, das Verhältnis

für p_H = 7,0 von Novokain : K_2SO_4 = 1 : 2,5

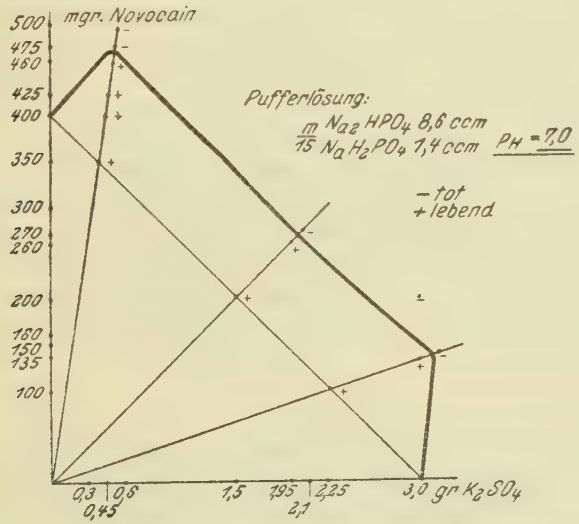
für p_H = 7,7 von Novokain : K_2SO_4 = 1,5 : 1 ist.

Im Vergleich dieser beiden gesonderten Ergebnisse kann man also erkennen, daß die Pufferlösung auf die Kombination von Novokain und Kaliumsulfat einen erheblichen Einfluß hat.

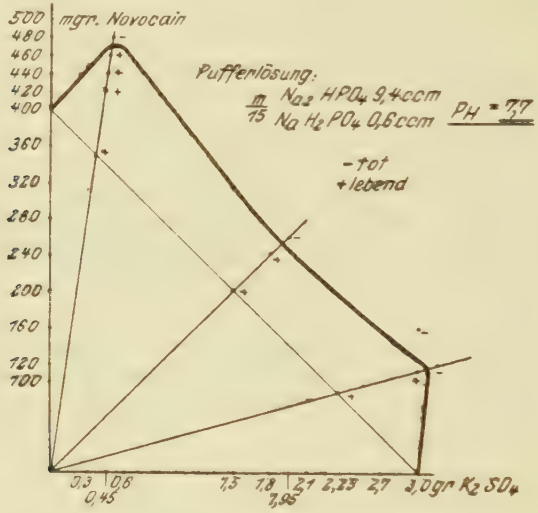
Die Größe der anaesthetischen Wirkung kann aber nur dann eine Bedeutung gewinnen, wenn auch der Grad der Toxizität der Mischung der Paarlinge verglichen wird. Die Spanne zwischen Anaesthesie und tödlicher Dosis, die sogen. therapeutische Breite, ist ja ausschlaggebend für das klinische Verwenden der bezeichneten Kombinationen. In der gleichen Weise wie bereits Gries, Hilmer usw. die Toxizität nachwiesen, wurden auch unsere Versuche an Meerschweinchen ausgeführt.

Die doses minimae letales sind in den Pufferlösungen für p_H = 7,0 wie auch p_H = 7,7 bei Novokain 400 mgr pro kg/Tier, bei Kaliumsulfat 3000 mgr pro kg/Tier. Auch für diese Versuche benutzten wir das Loewesche Schema.

Die dosis minima letalis von Novokain wurde auf der Ordinate abgetragen, auf der Abszisse die Dosis des Kaliumsulfates. Die Verbindung der beiden Doses minimae nennt man wieder die additive Linie. Die toxischen Dosen liegen auch in unseren Versuchen oberhalb dieser Linie, wie die beiden folgenden Kurvenbilder zeigen.



Es ist auch hier ein Antagonismus eingetreten. Aus den Kurven ersieht man, daß ein Entgiftetwerden der einen Substanz durch die andere vor sich geht und somit ein absoluter Antagonismus im Sinne Loewes vorhanden ist.



Der Verlauf der Isobolen entspricht im allgemeinen dem gleichen von Gries. An den beiden Enden ist eine deutliche Erhebung zu verzeichnen und dazwischen stellt sich der abgeflachte Verlauf. Einen wesentlichen Einfluß hat die Pufferlösung in diesem Fall gegenüber den Gries'schen Versuchen nicht gezeigt. Hier wie dort kommt in dem abgeflachten Verlauf der Kurve zum Ausdruck, daß die toxische Wirkung beiden Substanzen zukommt, während die Enden der Kurven besagen, daß ein Entgiften der einen Substanz durch die andere eintritt. Letzteres zeigt sich vor allem deutlich in unseren Kurvenbildern; hierin liegt eigentlich auch der wesentliche Unterschied gegenüber der Isobole von Gries. Dieses Resultat ist hauptsächlich zurückzuführen auf den Gehalt der Lösung an Natrium-Phosphat, und es ist somit ein Zeichen dafür, daß die Pufferlösung sich nicht als gleichgültig erwies.

Das Ergebnis der am motorischen Froschpräparat gemachten Versuche mit Novokain und Kaliumsulfat in gepufferten Lösungen ist in kurzen Worten zusammengefaßt, folgendes:

I. Eine deutliche Konzentrationspotenzierung.
II. Eine ganz beachtliche Vergrößerung der Anaesthesie durch die Alkalizität.
III. Eine sichere Entgiftung des Novokains durch das Kaliumsulfat.
IV. Der Zusatz von phosphathaltigem Puffer gewährt ein längeres Anhalten der Anaesthesie im Gewebe.

Herrn Professor Dr. Kochmann möchte ich an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank aussprechen für die Anregung zu vorliegender Arbeit sowie für die mir zuteil gewordene Förderung bei ihrer Ausführung.

LITERATUR-VERZEICHNIS

1. Braun, H.: Zentralblatt f. Chirurgie 1913, S. 1513.
2. Gros, O.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 63, S. 80. 1910. Bd. 67, S.132. 1912.
3. Gebb, H.: Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 477.
4. Gros, O. u. Kochmann, M.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 98, S. 129. 1923.
5. Hirsch, C.: Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 239.
6. Hoffman u. Kochmann, M.: Beitr. zur klin. Chirurgie Bd. 91, S. 489. 1914.
7. — Dtsch. med. Wochenschr. S. 2264. 1912.
8. Kochmann, M. u. Lyding: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 141, S. 246. 1929.
9. Loewe, S. u. Muischnek, H.: Arch f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 114, S. 313. 1926.
10. Rhode, H.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 91, S. 173. 1921.
11. Zorn, L.: Ztschr. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 12, S. 529. 1913.

LEBENSLAUF

Ich, Hanns Glücks, bin geboren zu Viersen, am 7. Juli 1904 als Sohn des Kaufmanns Heinrich Glücks. Meinen ersten Unterricht genoß ich an der Volksschule in M.Gladbach. Alsdann besuchte ich von 1914 bis zur Oberprima das dortige Gymnasium und trat Ostern 1922 in den elektrotechnischen Beruf ein. Von 1925—1927 besuchte ich die Technische Hochschule Darmstadt. Von 1927 an widmete ich mich dem Studium der Zahnheilkunde an der Universität Bonn. Das Studium unterbrach ich zur Ablegung der Reifeprüfung von Herbst 1928 bis Frühjahr 1930. Das Reifezeugnis erhielt ich Ostern 1930 am Gymnasium in Viersen.

Im Herbst 1930 legte ich in Bonn meine zahnärztliche Vorprüfung ab und bestand das Staatsexamen im Sommer 1932 an der Universität Halle.

Seit September 1932 bin ich bei dem Leiter der Zahnklinik der Leuna-Werke, Herrn Dr. Henze, als Assistent tätig.